This Page Is Inserted by IFW Operations and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents will not correct images, please do not report the images to the Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19) 世界知的所有権機関 国際事務局



(43) 国際公開日 2000 年12 月14 日 (14.12.2000)

PCT

(10) 国際公開番号 WO 00/74685 A1

(51) 国際特許分類": A61K 31/663, 9/08, 9/10, 9/46, 47/26, 47/18, 47/20, 47/10

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/03449

(22) 国際出願日:

2000年5月29日(29.05.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ: 特願平11/154586 1999年6月2日(02.06.1999) JI

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友製薬 株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府大阪市中央区道修町 2丁目2-8 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西井宏行 (NISHII, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒569-1029 大阪府高槻市安岡寺町 4丁目51-11 Osaka (JP). 音田和也 (OTODA, Kazuya) [JP/JP]; 〒665-0877 兵庫県宝塚市中山桜台5丁目1-10 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 中村敏夫(NAKAMURA, Toshio); 〒554-0022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 住友製薬株 式会社 知的財産部内 Osaka (JP).

- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) 指定国 *(*広域*)*: ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、 定期発行される 各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語 のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ORAL PREPARATIONS OF ETIDRONATE DISODIUM

(54) 発明の名称: エチドロン酸ニナトリウム経口製剤

(57) Abstract: Oral preparations containing a pharmaceutically effective amount of etidronate disodium and a sweetener, characterized in that these ingredients are administered in the state of totally or partly dissolved in water. Since the characteristic taste of etidronate disodium has been relieved, these preparations can be administered even to patients with difficulty in swallowing and give little unpleasantness.

(57) 要約:

00/74685 A1

医薬上有効量のエチドロン酸ニナトリウム及び甘味料を含有し、これらの一部又は 全部が水に溶解した形態で投与されるものであることを特徴とする経口製剤。

エチドロン酸ニナトリウムの独特な味を改善し、錠剤の嚥下が困難な患者にも服用 しやすく、また不快感が少ない製剤を提供する。

明細書

1

エチドロン酸ニナトリウム経口製剤

5 技術分野

本発明は、嚥下に困難を有するヒト患者の骨吸収を阻害するための、エチドロン酸ニナトリウムの経口製剤に関する。

背景技術

- 10 エチドロン酸ニナトリウムは、骨粗鬆症を含む骨疾患において骨吸収を抑制する薬剤である。骨粗鬆症に対してエチドロン酸ニナトリウムを投与されるかまたは骨粗鬆症を発症する危険性があると考えられる老齢の女性患者は、同時に錠剤の嚥下を困難に感じている場合がある。現在、エチドロン酸ニナトリウムは全ての患者に錠剤として経口投与されており、錠剤を嚥下し難い一部の患者には不利である。しかも、これらの患者はエチドロン酸ニナトリウムの適用患者全体の中で有意な割合を形成している可能性がある。なぜならば、エチドロン酸ニナトリウムの主要な薬効である骨粗鬆は老齢の女性患者に最も発生頻度が高いためである。また、エチドロン酸ニナトリウムの錠剤は、多量の水と共に服用するよう指導されており、このため頻尿を引き起こす心配もあった。
- 20 一方、エチドロン酸ニナトリウムは独特の酸味・塩味・刺激等の合わさった不快な味を有しており、このことが、錠剤以外の剤形への展開を困難なものにしていた。これまでに薬剤の苦味を遮断または軽減する方法として、多くの方法が開示されている。特に内服液剤においては、苦みマスク剤としてエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等の水に不溶性の医療用高分子を添加する方法(特開昭52-41214号公報)、酸性リン脂質またはそのリゾ体を添加する方法(特開平7-67552号公報)、大量のクエン酸を添加する方法(特公平4-58452号公報)等が知られている。しかしながら、エチドロン酸ニナトリウムにみられるような、

酸味・塩味・刺激等の合わさった不快な味を改善する方法は一般には知られていない。

更にエチドロン酸二ナトリウムは、1回あたり200mg~1000mgと非常に多量に服用する必要がある。

5

発明の開示

本発明の課題は、多量に服用しなければならないエチドロン酸ニナトリウムの独特な味を改善し、錠剤の嚥下が困難な患者にも服用しやすく、また不快感が少ない 製剤を提供することにある。

10 本発明者らは鋭意検討を行った結果、エチドロン酸二ナトリウムを水溶液とし、 更に甘味料を加えることで、エチドロン酸二ナトリウムの塩味・酸味・刺激等の合 わさった不快な味が低減され、かつ老齢女性患者でも容易に服用できる経口製剤と なることを見いだし、本発明を完成した。ここで言う経口製剤とは、医薬上有効量 のエチドロン酸二ナトリウムの一部又は全部が水に溶解した状態で服用する剤形を 指す。即ち、具体的には液剤、シロップ剤や用時溶解型のドライシロップ剤、及び ゼリー剤、発泡剤などである。こういった形態のエチドロン酸二ナトリウムの経口 製剤は、固体経口剤形の嚥下に困難を有する患者に対して、投与が容易でありかつ より受け入れやすいという利点を有する。また、従来の錠剤投与の際必要としてい た多量の水を必ずしも必要としないことから、投与方法に起因する頻尿の可能性も 20 回避することができる。

すなわち本発明は以下の通りである。

- [1] 医薬上有効量のエチドロン酸二ナトリウム及び甘味料を含有し、これらの 一部または全部が水に溶解した形態で投与されることを特徴とする経口製剤。
- 25 [2] 剤形が液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤、発泡錠のいず れかである[1]記載の経口製剤
 - [3] 製剤中のエチドロン酸ニナトリウム含量が $0.1\sim50$ w/v%である

5

[1]または[2]記載の経口製剤

[4] 甘味料が乳糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、白糖、トレハロース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビア、ソーマチン、グリセリンから選ばれる1種または2種以上の混合物である[1]~[3]のいずれか記載の経口製剤

- [5] 甘味料がエリスリトール又はグリセリンである[1]~[3]のいずれか記載の経口製剤
- [6] 経口製剤が液剤である場合はその液のpHが、また液剤以外の製剤である場合は製剤に対し2~10倍量(w/w)の水に溶解もしくは分散した際のpHが、3~8である[1]~[5]のいずれか記載の経口製剤
 - [7] 更に香料を含有することを特徴とする請求項[1]~[6]のいずれか 記載の経口製剤

[8] 以下の配合:

15エチドロン酸ニナトリウム10~1000mgエリスリトール10~1000mg精製水10mLまでの量

の液剤である[1]記載の経口製剤

[9] 以下の配合:

20エチドロン酸ニナトリウム10~1000mgエリスリトール10~1000mgグリセリン10~1000mgレモン0.1~50mg精製水10mLまでの量

25 の液剤である[1]記載の経口製剤

[10] 以下の配合:

エチドロン酸ニナトリウム 10~1000mg

		エリスリトール	$1~0 \sim 1~0~0~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
		クエン酸	$1 \sim 15 \text{ mg}$
		クエン酸ナトリウム	$5\sim 5~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
		サッカリン	0. $1\sim 20 \text{ mg}$
5		ウメフレーバー	$0.1 \sim 10 \text{ mg}$
		精製水	10mLまでの量
	の液剤である	る [1] 記載の経口製剤	
	[11]	以下の配合:	
		エチドロン酸ニナトリウム	$1~0\sim2~0~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
10		エリスリトール	$10 \sim 1000 \text{ mg}$
	のドライシ	ロップである[1]記載の経口製剤	钊
	[12]	以下の配合:	
		エチドロン酸ニナトリウム	$1~0 \sim 1~0~0~0~m~g$
		エリスリトール	$1~0\sim 2~0~0~m~g$
15		ゼラチン	$5\sim 1~0~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
		ウメフレーバー	$0.1 \sim 10 \text{ mg}$
		精製水	10mLまでの量
	のゼリー剤	である [1] 記載の経口製剤	

本発明において甘味料としては、例えば乳糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、白糖、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビア、ソーマチン、トレハロース、マンニトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール、マルチトール、グリセリン等が挙げられ、これらの混合物であってもよい。好ましい甘味料としては、白糖、ソルビトール、キシリトール、エリスリトール及びグリセリンが挙げられる。エチドロン酸ニナトリウムと甘味料の重量比としては、特に限定されるものではないが、例えば1:0.01~1:50が挙げられ、好ましくは、1:0.1~1:10が

挙げられる。

5

10

製剤のpHは、 $2\sim9$ が挙げられ、好ましくは $3\sim8$ が挙げられる。ここで製剤のpHとは、液剤である場合はその液のpHを、また液剤以外の製剤である場合は製剤に対し10倍量(w/w)の水に溶解もしくは分散した際のpHを指す。製剤のpHを調整する必要がある場合は、一般的に使用されるpH調整剤を加えることができる。pH調整剤としては、例えば塩酸、水酸化ナトリウムが挙げられる。

5

特に保存によりpHが変動する場合は、設定したpHを維持するのに十分な量の 緩衝剤を加えてもよい。緩衝剤としては、例えばリンゴ酸、クエン酸、酒石酸、ア スコルビン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、グルコン酸、グルクロン酸、リ ン酸及びそれらの塩が挙げられ、これらの混合物であってもよい。好ましい緩衝剤 としては、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、リン酸及びそれらの塩が挙げられ、特に 好ましくは、クエン酸及びその塩が挙げられる。更に、より服用感を向上させるた めに香料が添加されてもよい。香料としてはレモン、オレンジ、グレープフルーツ、 パイン、フルーツ、ヨーグルト、ウメ等の着香剤・香料が挙げられる。

本発明の経口製剤においては、上記以外の製剤分野において通常使用される無毒性かつ不活性な添加剤を添加することもできる。これらの添加剤としては、実質的に本発明の効果に影響を与えず、一般に医薬品添加剤として添加されるものが挙げられる。例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、タルク、カオリン、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、結晶セルロース等の賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の滑沢剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、メチルセルロース、アラビアゴム末、ポリビニルアルコール等の結合剤、その他着色剤、矯味剤、吸着剤、防腐剤、安定化剤、湿潤剤、帯電防止剤等が挙げられる。

本発明の経口製剤の剤形は特に限定されないが、例えば、液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤、発泡錠などが好ましい。それらの製造方法は各剤形の

5

10

常法に従って製造されうるが、特に限定されない。

本発明経口製剤におけるエチドロン酸ニナトリウムの製剤中含有量は $0.05\sim90\,\mathrm{w/v}$ %の範囲で使用され、特に好ましくは $0.1\sim50\,\mathrm{w/v}$ %が挙げられる。投与量としては1日当たり有効成分量で $100\,\mathrm{mg}\sim2000\,\mathrm{mg}$ が挙げられる。

本発明の方法を用いてヒト特に閉経後の女性を骨形成上有効量のエチドロン酸ニナトリウムで治療して、そのような治療を要する骨吸収を阻害し得る。そうした治療の必要性は、骨折、偽関節、骨欠損などの場合に局所的に発生し、また、骨粗鬆症、変形性関節症、パジェット病、骨軟化症、多発性骨髄腫及び他の形態の癌、ステロイド療法並びに老化関連骨量消失におけるような全身的な骨疾患の場合にも発生する。

<u>実施例</u>

以下に、実施例及び比較例を挙げて、更に具体的に説明するが、本発明は必ずし 15 もこれらに限定されるものではない。

実施例1

エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

エリスリトール

250mg

20 精製水

2 m L

精製水に、エチドロン酸ニナトリウムおよびエリスリトールを溶解し、エチドロン酸ニナトリウム液剤を調製した。

実施例2

25 エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

エリスリトール

200mg

グリセリン

200mg

ヨーグルトフレーバー

 $5 \, \mathrm{mg}$

精製水

2 m L

精製水にエチドロン酸二ナトリウム、エリスリトール及びグリセリンを溶解し、エ 5 チドロン酸二ナトリウム液剤を調製した。

実施例3

エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

エリスリトール

250mg

ウメフレーバー

lmg

精製水

1 m L

精製水に、エチドロン酸二ナトリウム、エリスリトール及びウメフレーバーを溶解または分散し、エチドロン酸二ナトリウム液剤を調製した。

15 実施例4

10

エチドロン酸二ナトリウムシロップ剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

精製白糖

1000mg

グレープフルーツフレーバー

2 m g

20 精製水

2 m L

精製水にエチドロン酸二ナトリウム、精製白糖及びグレープフルーツフレーバー を溶解または分散し、エチドロン酸二ナトリウムシロップ剤を調製した。

実施例5

25 エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

グリセリン

200mg

クエン酸

 $6 \, \text{mg}$

クエン酸ナトリウム

20 mg

精製水

1 m L

精製水に、エチドロン酸二ナトリウム、グリセリン、クエン酸およびクエン酸ナ 5 トリウムを溶解し、エチドロン酸二ナトリウム液剤を調製した。

実施例6

エチドロン酸ニナトリウムドライシロップ

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

10 エリスリトール

800mg

エチドロン酸ニナトリウム及びエリスリトールを混合し、エチドロン酸ニナトリウムドライシロップを調製した。

実施例7

15 エチドロン酸ニナトリウムゼリー剤

エチドロン酸ニナトリウム	200mg
ゼラチン	1 0 0 m g
エリスリトール	8 0 0 m g
ウメフレーバー	1 0 m g
精製水	10 m L

80℃以上に加熱した精製水に、ゼラチンを加え溶解させる。この液にエチドロン酸ニナトリウム、エリスリトールおよびウメフレーバーを溶解または分散した後、冷却することでエチドロン酸ニナトリウムゼリー剤を調製した。

25 実施例8

エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

20

エリスリトール

313mg

グリセリン

250 mg

レモンエッセンス

0.5 mg

水酸化ナトリウム

適量

5 精製水

適量

精製水にエチドロン酸ニナトリウム、エリスリトール、グリセリン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよびレモンエッセンスを溶解した後、水酸化ナトリウムを加え、pHを5.5に調整し、全量5mLのエチドロン酸ニナトリウム液剤を調製した。

10

比較例1

エチドロン酸ニナトリウム液剤

エチドロン酸ニナトリウム

200mg

15 精製水

2 m L

精製水に、エチドロン酸ニナトリウムを溶解し、エチドロン酸ニナトリウム液剤 を調製した。

試験例

20 官能試験

実施例1、2及び比較例1で得られたエチドロン酸二ナトリウム液剤について、3名のパネラーによる官能試験を行った。官能試験の判定は、下記の3段階で示した。

良好: 全く不快な味を感じることがなく、服用感が良好。

25 普通: やや不快な味を感じ、服用感が普通。

不良: 不快な味を感じる。または、服用感が不良。

結果を表1に示す。

表1

5

パネラーNo.	実施例 1	実施例2	実施例8	比較例1
1	良好	良好	良好	不良
2	普通	良好	良好	不良
3	良好	良好	良好	不良

産業上の利用性

本発明によって、苦み・刺激等の不快感が改善され、服用感が優れたエチドロン 10 酸二ナトリウムの経口製剤を提供することができた。これによって、成人はもとより、骨粗鬆症にもっともかかりやすい高齢女性患者にとって、十分な量のエチドロン酸二ナトリウムを容易に服用することができるようになった。

請 求 の 範 囲

- 1. 医薬上有効量のエチドロン酸ニナトリウム及び甘味料を含有し、これらの一部または全部が水に溶解した形態で投与されるものであることを特徴とする経口製剤。
- 5 2. 剤形が液剤、シロップ剤、ドライシロップ剤、ゼリー剤、発泡錠のいずれかで ある請求項1記載の経口製剤。
 - 3. 製剤中のエチドロン酸ニナトリウム含量が $0.1\sim50\,\mathrm{w/v}$ %である請求項 1 または 2 記載の経口製剤。
- 4. 甘味料が乳糖、ブドウ糖、果糖、麦芽糖、白糖、トレハロース、マンニトール、10 キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、マルチトール、アスパルテーム、サッカリン、サッカリンナトリウム、ステビア、ソーマチン、グリセリンから選ばれる1種または2種以上の混合物である請求項1~3のいずれか記載の経口製剤。5. 甘味料がエリスリトール及びグリセリンから選ばれる1種または混合物である請求項1~3のいずれか記載の経口製剤。
- 6. 経口製剤が液剤である場合はその液のp Hが、また液剤以外の製剤である場合は製剤に対し 1 0 倍量(w/w)の水に溶解もしくは分散した際のp Hが、 $3\sim8$ である請求項 $1\sim5$ のいずれか記載の経口製剤。
 - 7. 更に香料を含有することを特徴とする請求項1~6のいずれか記載の経口製剤。
 - 8. 以下の配合:

20 エチドロン酸ニナトリウム

 $1.0 \sim 1.000 \,\mathrm{mg}$

エリスリトール

 $10 \sim 1000 mg$

精製水

10mLまでの量

の液剤である請求項1記載の経口製剤。

9. 以下の配合:

25 エチドロン酸ニナトリウム

 $1.0 \sim 1.000 \, \mathrm{mg}$

エリスリトール

 $1.0 \sim 1.000 \,\mathrm{mg}$

グリセリン

 $1.0 \sim 1.000 \,\mathrm{mg}$

	レモン	$0.1 \sim 50 \text{ mg}$
	精製水	10mLまでの量
	の液剤である請求項1記載の経口製剤。	
	10.以下の配合:	
5	エチドロン酸ニナトリウム	$1~0 \sim 1~0~0~0~m~g$
	エリスリトール	$1~0 \sim 1~0~0~0~m~g$
	クエン酸	$l\sim 1~5~m~g$
	クエン酸ナトリウム	$5\sim5~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
	サッカリン	$0.~1\sim 2~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
10	ウメフレーバー	$0.1 \sim 50 \text{ mg}$
_	精製水	10mLまでの量
	の液剤である請求項1記載の経口製剤。	
	11. 以下の配合:	,
	エチドロン酸ニナトリウム	$1~0\sim2~0~0~m~g$
15	エリスリトール	$1~0\sim 1~0~0~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
	のドライシロップである請求項 1 記載の経口	製剤。
	12. 以下の配合:	
	エチドロン酸ニナトリウム	$1~0 \sim 1~0~0~0~m~g$
	エリスリトール	$1~0\sim2~0~0~\mathrm{m}~\mathrm{g}$
20	ゼラチン	$5 \sim 100 \text{ mg}$
	ウメフレーバー	$0.1 \sim 50 \text{ mg}$
	精製水	10mLまでの量
	のゼリー剤である請求項1記載の経口製剤。	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03449

A. CLAS	SIFICATION OF SUBJECT MATTER					
Int.Cl ⁷ A61K31/663, 9/08, 9/10, 9/46, 47/26, 47/18, 47/20,						
	47/10					
1						
According	According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
	S SEARCHED					
Minimum d	locumentation searched (classification system followe	ed by classification symbols)				
Inc	.Cl ⁷ A61K31/663, 9/08, 9/10, 9	9/46, 47/26, 47/18, 47/20	•			
1	47/10					
Documenta	tion searched other than minimum documentation to t	ha automt that auch danner and included				
}	non searched once than minimum documentation to t	ne extent that such documents are included	in the fields searched			
Electronic of	lata base consulted during the international search (na	me of data base and where provideble and	and an annual D			
CA, I	REGISTRY (STN)	me of data base and, where practicable, sea	iren terms usea)			
C DOCH	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
	MENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where a	appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Y	EP, 336851, A1 (Sanofi SA.),		1-12			
	11 October, 1989 (11.10.89), Full text					
	& JP, 2-6409, A & IL, 8986	SR 7				
	& PH, 26647, A & DK, 8901	1669. A	,			
	& AU, 8932588, A & FR, 2629 & US, 4980171, A & ZA, 8902	9716, A				
	& US, 4980171, A & ZA, 8902	2557, A				
Y	WO, 95/11029, Al (Merck & Co.,	T \				
_	27 April, 1995 (27.04.95),	inc.,,	1-12			
	Full text,		ſ			
	& AU, 9480836, A & NO, 9601	.536, A				
	& FI, 9601681, A & CZ, 9601 & BR, 9407869, A & JP, 9-50	.091, A				
	& BR, 9407869, A & JP, 9-50 & SK, 9600497, A & CN, 1136	4525, A				
	& EP, 813414, A1	2/8, A				
Y	WO, 95/31203, Al (Merck & Co.,	Inc.),	1-12			
	23 November, 1995 (23.11.95),					
	Full text, & US, 5462932, A & ZA, 9503	060 7				
į	& AU, 9529010, A & NO, 9604		ì			
Further	documents are listed in the continuation of Box C.					
		See patent family annex.				
	Special categories of cited documents: "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to					
conside	red to be of particular relevance	understand the principle or theory under	rlying the invention			
"E" earlier of	locument but published on or after the international filing	"X" document of particular relevance; the cl considered novel or cannot be considered	aimed invention cannot be			
	nt which may throw doubts on priority claim(s) or which is	step when the document is taken alone				
	establish the publication date of another citation or other reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the cl considered to involve an inventive step	aimed invention cannot be			
"O" docume	nt referring to an oral disclosure, use, exhibition or other	combined with one or more other such of	locuments, such			
means "P" docume	nt published prior to the international filing date but later	"&" document member of the same patent fa				
	priority date claimed					
	ctual completion of the international search	Date of mailing of the international searc	h report			
31 J	uly, 2000 (31.07.00)	08 August, 2000 (08.0	08.00)			
	ailing address of the ISA/	Authorized officer				
Japanese Patent Office						
Facsimile No		Telephone No.				
	•	Lesephone 140.	1			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/03449

		DOCUMENTS	ment with it	dication.	where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
tegory*	& F & C & N	I, 9604593 Z, 9603367 Z, 289231, R, 9770315	, A ', A A	& EP, & SK, & JP,	759757, A1 9601477, A 10-504020, A 113651, A		
	į						
			•				
			,				

発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int.Cl' A61K31/663, 9/08, 9/10, 9/46, 47/26, 47/18, 47/20, 47/10 調査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int.Cl A61K31/663, 9/08, 9/10, 9/46, 47/26, 47/18, 47/20, 47/10 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN) 関連すると認められる文献 引用文献の 関連する 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 カテゴリー* 請求の範囲の番号 EP, 336851, A1 (サノフイ), 11. 10月. 1989 Y 1 - 12(11.10.89),全文&JP,2-6409,A& IL, 89868, A&PH, 26647, A& DK, 8901669, A&AU, 8932588, A& FR, 2629716, A&US, 4980171, A& ZA, 8902557, A x C欄の続きにも文献が列挙されている。 □ パテントファミリーに関する別紙を参照。 * 引用文献のカテゴリー の日の後に公表された文献 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって もの て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日 論の理解のために引用するもの 以後に公表されたもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行 の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 文献 (理由を付す) 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 「&」同一パテントファミリー文献 国際調査を完了した日 国際調査報告の発送日 31.07.00 08.08.00 国際調査機関の名称及びあて先 特許庁審査官(権限のある職員) 4 P 9159 日本国特許庁 (ISA/JP) 冨永 保 田 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 電話番号 03-3581-1101 内線 3490

	国际调生報口	
C(続き).	関連すると認められる文献	BB
引用文献の カテゴリー*	1000年111111111111111111111111111111111	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 95/11029, A1 (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド), 27. 4月. 1995 (27. 04. 95), 全文&AU, 9480836, A&NO, 9601536, A&FI, 9601681, A&CZ, 9601091, A&BR, 9407869, A&JP, 9-504525, A&SK, 9600497, A&CN, 1136278, A&EP, 813414, A1	1-12
Y	WO, 95/31203, A1 (メルク エンド カンパニー インコーポレーテッド), 23. 11月. 1995 (23. 11. 95), 全文& US, 5462932, A&ZA, 9503960, A&AU, 9529010, A&NO, 9604864, A&FI, 9604593, A&EP, 759757, A1&CZ, 9603367, A&SK, 9601477, A&NZ, 289231, A&JP, 10-504020, A&KR, 97703151, A&IL, 113651, A	1-12

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1998年7月)

THIS PAGE BLANK (USPTO)